

***Enterobacteriaceae* to rodzina Gram-ujemnych bakterii wykazująca duże podobieństwo morfologiczne, antygenowe i genetyczne. To fermentujące glukozę drobnoustroje w kształcie pałeczek, stanowiące stałą bądź przejściową florę jelitową. Większość z nich to organizmy oportunistyczne, jednak istnieje szereg gatunków sklasyfikowanych jako patogenne. Są to również drobnoustroje, które w wyniku zwiększonej ekspozycji na antybiotyki wytworzyły szereg mechanizmów oporności, stając się wyzwaniem w przypadku konieczności dobrania odpowiedniej antybiotykoterapii.**

### **Wytwarzanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania - ESBL**

Antybiotyki beta-laktamowe są największą i jednocześnie najczęściej stosowaną w leczeniu grupą antybiotyków. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu syntezy ściany komórkowej poprzez inhibicję enzymów biorących udział w tym procesie. Ze względu jednak na ich częste stosowanie, *Enterobacteriaceae* wytworzyły szereg cech warunkujących oporność na stosowane leki. Najczęściej występującym mechanizmem jest wytwarzanie enzymów zwanych beta-laktamazami, które hydrolizują wiązanie beta-laktamowe w cząsteczce antybiotyku powodując inaktywację leku.

Najbardziej istotnym z punktu widzenia klinicznego jest jednak syntezowanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania (ESBL), co umożliwia hydrolizowanie antybiotyków z grupy penicylin, cefalosporyn (wyjątkiem są cefamycyny) a także monobaktamów.

W celu zachowania aktywności antybiotyków beta-laktamowych wobec szczepów ESBL(+) stosuje się inhibitory beta-laktamaz, takie jak kwas klawulanowy, sulbaktam czy tazobaktam. Przy ich jednoczesnym zastosowaniu, swoją aktywność wobec szczepów wytwarzających beta-laktamazy o szerokim spektrum działania wciąż uzyskują penicyliny, cefalosporyny (z wyjątkiem I generacji) oraz monobaktamy. Jednak szczepy wytwarzające ESBL(+) często wykazują oporność, nawet przy zastosowaniu inhibitorów. Swoją aktywność wobec nich utrzymują jedynie karbapenemy, cefamycyny lub cefalosporyny z inhibitorami beta-laktamaz. Te ostatnie jednak nie zawsze wykazują skuteczność wobec wszystkich grup enzymów.

Szczepy *Enterobacteriaceae* ESBL(+) długo uważano za patogeny ściśle związane z zakażeniami środowiska szpitalnego. Niestety, obecnie są rutynowo izolowane z zakażeń o etiologii pozaszpitalnej, w szczególności wśród zakażeń układu moczowego zarówno ludzi, zwierząt towarzyszących, hodowlanych. Coraz częściej także stwierdza się ich nosicielstwo. Dlatego obecnie Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów rekomenduje wykonywanie testów w kierunku ESBL w ramach podstawowego antybiogramu

dla wszystkich wyizolowanych szczepów bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* - bez względu na ich szpitalne czy pozaszpitalne pochodzenie.

## Wytwarzanie cefalosporynaz - AmpC

Cefalosporynazy są enzymami hydrolizującymi antybiotyki z grupy penicylin, cefalosporyn (za wyjątkiem IV generacji) i monobaktamów, które nie są wrażliwe na działanie inhibitorów beta-laktamaz. Za zdolność syntezy cefalosporynaz odpowiada gen AmpC, który znajduje się na chromosomach bądź plazmidach. Wiele gatunków *Enterobacteriaceae* produkuje więc cefalosporynazy, choć u części gatunków nie jest to istotne klinicznie.

Gen AmpC może ulegać ekspresji w sposób konstytutywny lub indukowany. W pierwszej drobnoustrój wytwarza enzymy w trybie ciągłym. O indukowanym mówimy wtedy, kiedy do ekspresji dochodzi tylko w obecności określonego antybiotyku. Zupełnie jednak inaczej wygląda sytuacja, w której dochodzi do mutacji w genie regulatorowym AmpC, co powoduje derepresję genu i produkcję wysokich stężeń cefalosporynaz. Powoduje to oporność szczepu na penicyliny i cefalosporyny nawet wyższych generacji.

## Wytwarzanie karbapenemaz

Jednak najbardziej istotnym problemem z punktu widzenia klinicystów jest pojawienie się szczepów *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy - enzymy hydrolizujące karbapenemy, które do tej pory uważane są za leki ostatniej szansy przy leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-ujemne pałeczki.

Szczepy, które są producentami karbapenemaz wynikających z obecności genów kodujących na plazmidach, są zdolne do hydrolizy praktycznie wszystkich antybiotyków beta-laktamowych. Najszerze spektrum substratowe posiadają karbapenemazy grupy KPC zaliczane do karbapenemaz klasy A. W Polsce szczepy KPC(+) izoluje się od 2008 roku i obecnie stanowią ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Równie istotną grupą karbapenemaz są metalo-beta-laktamazy (MBL) zaliczane do klasy B. Hydrolizują wszystkie karbapenemy oraz beta-laktamy za wyjątkiem aztreonamu. Głównymi producentami karbapenemaz MBL są pałeczki niefermentujące, np. *Pseudomonas aeruginosa*, będący istotnym czynnikiem etiologicznym zakażeń ran, układu oddechowego czy układu moczowego.

## Utrata powinowactwa do fluorochinolonów

Fluorochinolony to grupa antybiotyków, która często i powszechnie stosowana jest zarówno w medycynie klinicznej jak i weterynaryjnej. W wyniku ekspozycji na lek, *Enterobacteriaceae* wytworzyły szereg mechanizmów, które powodują ich zmniejszoną wrażliwość lub oporność.

Oporność na fluorochinolony może być kodowana zarówno chromosomowo jak i plazmidowo. Jednym z głównych mechanizmów jest występowanie mutacji w budowie gyrazy lub topoizomerazy, co skutkuje po prostu utratą powinowactwa do antybiotyku.

Pałeczki Gram-ujemne mają także zdolność do aktywnego usuwania cząstek antybiotyku z komórki za pomocą pomp błonowych. Ten mechanizm daje jednak fenotyp niskiej oporności, tj. 4-8 krotnie podwyższając wartość MIC antybiotyku. Znacznie wyższą utratę wrażliwości prezentują te szczepy, których mechanizmy oporności kodowane są na plazmidowo.

## Autorka: Karolina Baranowicz

**Fotografia:** z prywatnych zbiorów autorki

## Bibliografia:

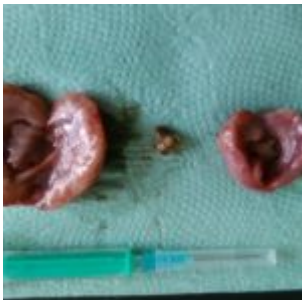
1. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance; July 2017; ver. 2.0.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters; Version 10.0, valid from 2020-01-01
3. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki; Gniadkowski, Żabicka, Hryniewicz; 2010
4. Diagnostyka bakteriologiczna; Eligia M. Szewczyk; 2019

## Promowane

## NAJWAŻNIEJSZE MECHANIZMY OPORNOŚCI PAŁECZEK Z RODZINY ENTEROBACTERIACEAE | 4



- [Psy odczytują różne emocje z ludzkiej twarzy](#)



- [Kamica nerkowa i niewydolność nerek u królika - opis przypadku](#)



- [Lekarz weterynarii: reagujmy mądrze na krzywde zwierząt](#)



- [XV Międzynarodowy Kongres Problemy w rozrodzie małych zwierząt 12-13 października 2019](#)



- [Uczulenie na królika](#)